

Литература

1. Stalmer J.S., Singe D.J., Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms // Science.-1992.- V. 258.- p. 1898-1902.
2. Ванин А.Ф. Взаимопревращение двух возможных форм эндотелиального фактора релаксации сосудов S-нитрозоцистеина и динитрозильного комплекса железа с цистеином // Биофизика.- 1993.-Т. 38.- с. 751-761.
3. Jourdeuil D., Laroux F.S., Miles A.M., Grisham M.B. Effect of superoxide dismutase on the stability of S-nitrosothiols // Arch-Biochem-Biophys.- 1999.- V. 361.- p. 323-330.
4. Степуро И.И., Адамчук Р.И., Чайковская Н.А., Соколовская С.Н. Механизм физиологического действия УФ и видимого света. Роль оксида азота // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности.- 1999.- с. 209-211.

ВОЗРАСТНЫЕ И ПОСТРАДИАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ КАК ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Соловьева Н.Г., Лобанок Л.М.

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Минск

Введение

В 90-х годах существенно изменилось представление о природе и характере эндотелиальной дисфункции (ЭД) и ее роли в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В физиологических условиях эндотелий обеспечивает динамичное поддержание тонуса сосудов, регулирует рост и пролиферацию клеточных структур, определяет тромбогенность сосудистой стенки, принимает участие в процессах местного воспаления [2]. Изменения этих функций определяются, прежде всего, состоянием эндотелия - органа-мишени, первым подвергающимся контакту с биологически активными веществами и повреждающимся различными патологическими факторами (возраст, химические и физические воздействия, ионизирующее излучение и др.). ЭД во многом определяется дисбалансом между образованием вазодилататорных и вазоконстрикторных факторов с одной стороны, и протромботических и пролиферативных - с другой. Важная роль при этом отводится локальной ренин-ангиотензиновой системе (РАС), функциональные эффекты которой определяются действием ангиотензина II (Анг II). Последний может оказывать существенное влияние на формирование ЭД за счет

снижения образования NO, усиления пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК), увеличения накопления в эндотелии эндоперекисей [3]. Цель данной работы - оценка возрастных и пострадиационных изменений локальной ренин-ангиотензиновой системы и ее роли в формировании эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы исследований

Исследования выполнены на 90 белых крысах-самках. Были сформированы две возрастные группы экспериментальных животных: молодые - однемесечные и старые - 18-месячные. Крыс облучали γ -квантами Cs^{137} низкой мощности ($2,3 \times 10^{-7}$ Гр/с) до поглощенной дозы 1 Гр. Длительность облучения составила 48 суток. Исследования проводили на 10, 30 и 90-е сутки пострадиационного периода. В качестве контроля использовали одновозрастных, однополых животных. Объектом исследования являлись изолированные кольцевые сегменты нисходящей части грудной аорты с интактным эндотелием и дезэндотелизованные. Приготовление сосудистых препаратов проводили по методу Furchgott в модификации. Для оценки функционального состояния локальной РАС осуществляли стимуляцию специфических ангиотензиновых рецепторов Анг I и Анг II (10^{-10} - 10^{-6} моль/л).

Результаты и их обсуждение

Воздействие Анг II на изолированных сегментах аорты с интактным эндотелием и дезэндотелизованных приводило к реализации дозозависимых сократительных реакций у молодых и старых крыс. Установлено, что с возрастом происходит увеличение сродства ангиотензиновых рецепторов к действию Анг II и снижение их плотности. Этим можно объяснить рост чувствительности и падение реакционной способности сосудистых клеток старого организма, что в конечном итоге приводит к значительному снижению вазоконстрикторных реакций в ответ на действие Анг II.

Сосудистый эндотелий играет важную роль в локальном превращении циркулирующего Анг I в Анг II с помощью ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Скорость синтеза Анг II в большой степени зависит от активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. Вместе с тем в крупных сосудах, таких как аорта, отмечено образование Анг II и при отсутствии эндотелиального слоя [4]. В наших исследованиях на дезэндотелизованных сегментах изолированной грудной аорты молодых и старых крыс также наблюдались сократительные реакции при действии Анг I. Известно, что сократительный ответ при стимуляции ангиотензиновых рецепторов Анг I точно отражает активность АПФ. У старых крыс активность этого фермента значительно снижена по сравнению с молодыми животными.

Для характеристики функционального эндотелиального NO мы использовали показатели ингибирующего влияния эндотелия. Их анализ позволил заключить, что возраст не приводит к существенному изменению NO-зависимых дилататорных влияний на сократительные реакции ГМК при действии Анг II и Анг I.

Воздействие ионизирующих излучений в дозе 1 Гр вызывало усиление реакций аорты на Анг II как у молодых, так и у старых крыс. Ингибирующее влияние эндотелия на сократительные реакции ГМК при действии Анг II при этом было ослаблено, что и обусловило увеличение констрикторных ответов, особенно при действии агониста в низких концентрациях. Данный факт, по-видимому, связан не только со снижением уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, вызванным радиационным воздействием, но и прямым действием Анг II - увеличением образования в эндотелиальных и ГМК супероксиданиона и H_2O_2 , приводящих к деградации NO [3].

Определены возрастные особенности вазоконстрикторных эффектов Анг II. У молодых животных выраженные изменения были зарегистрированы на 10-е сутки после облучения. У старых животных усиление реакций аорты нарастало в последующие пострadiационные сроки.

Установлено значительное увеличение активности АПФ у молодых животных сразу после радиационного воздействия, что проявлялось в усилении функциональной реактивности сосудистых препаратов с и без эндотелия при действии Анг I. С течением постлучевого периода активность АПФ несколько снижалась, хотя общий уровень сократительных реакций оставался выше контрольного. Особый интерес представлял тот факт, что на 30 и 90-е сутки на фоне снижения повышенных вазоконстрикторных эффектов Анг и нормализации ингибирующего влияния эндотелия происходило усиление активности АПФ в ГМК по сравнению с таковой в эндотелиоцитах. Данные процессы могут приводить к дополнительному увеличению уровня локального сосудистого Анг II, служащего предпосылкой развития патологических состояний, например, гипертензии. Таким образом, радиационно-индуцированные эндотелиальные дисфункции в молодом организме, несмотря на его высокую репаративную способность, все же сохраняются длительное время, хотя и в несколько ином статусе.

У старых крыс на фоне исходной низкой активности АПФ воздействие γ -излучения в дозе 1 Гр, напротив, вызывало значительное снижение вазоконстрикторных эффектов Анг I. Отмеченное на 10-е сутки пострadiационного периода ослабление сократительных реакций при действии Анг I сохранялось и спустя месяц после облучения, но в меньшей степени. К 90-ым суткам пострadiационного периода динамика изменений активности АПФ была противоположной: величины вазоконстрик-

торных реакций изолированных препаратов аорты с и без эндотелия превышали таковые в контроле.

Таким образом, воздействие γ -излучения в дозе 1 Гр приводит к существенному изменению функционального состояния локальной РАС, что вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, выражающейся в снижении синтеза релаксирующих факторов, в частности, NO, усилении вазоконстрикторных эффектов Анг II и активности АПФ. Выраженность и длительность данных процессов во многом определяются способностью к эффективной репарации пострадиационных изменений, которая различна на разных стадиях онтогенеза.

Литература

1. Taddei S., Salvetti A. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors // Clin. Exp. Hypertension. - 1996. - V.18 (3-4). P. 323-335.
2. Luscher T.F. Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. - 1997. - V.20 (11, Suppl.2). P. 110-113.
3. Touyz R.M., Schiffrin E.L. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells // Pharmacol. Rev. - 2000. - V.52 (4). - P. 639-672.
4. Leite R., Esteveao R., Resende A.C., Salgado M.C.O. Role of endothelium in angiotensin II formation by the rat aorta and mesenteric arterial bed // Braz. J. Med. Biol. Res. - 1997. - V.30 (5). - P. 649-656.

РОЛЬ NO-ОПОСРЕДОВАННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПОСТРАДИАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА И КОРОНАРНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ

Суворова Т.А., Лобанок Л.М.

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Минск

Введение

Сердце считается высокорезистентным органом. Вместе с тем, выполненные к настоящему времени исследования указывают на изменение функционального состояния сердечной мышцы и регуляторного аппарата системы кровообращения при действии ионизирующего излучения в относительно малых дозах [1]. Большинство лучевых повреждений сердца обусловлено действием радиации на коронарные сосуды и вторичными изменениями миокардиальной ткани, а также опосредован-